



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑯ Veröffentlichungsnummer: **0 560 092 A1**

⑯

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: **93102525.8**

⑯ Int. Cl. 5: **A61K 31/385, A61K 31/185,  
A61K 31/44, A61K 9/16**

⑯ Anmeldetag: **18.02.93**

⑯ Priorität: **11.03.92 DE 4207717**

⑯ Anmelder: **ASTA Medica Aktiengesellschaft  
An der Pikardie 10  
D-01277 Dresden(DE)**

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**15.09.93 Patentblatt 93/37**

⑯ Erfinder: **Goede, Joachim, Dr.  
Gleiwitzer Strasse 23  
W-6450 Hanau 9(DE)  
Erfinder: Engel, Jürgen, Prof.  
Erlenweg 3  
W-8755 Alzenau(DE)  
Erfinder: Hettche, Helmut, Dr.  
Martinstrasse 23  
W-6057 Dietzenbach-Steinberg(DE)**

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

⑯ **Tabletten, Granulate und Pellets mit hohem Gehalt an Wirkstoffen für hochkonzentrierte, feste  
Darreichungsformen.**

⑯ **Feste Arzneiform mit einem Wirkstoffgehalt von  
über 45 Gewichts% und Verfahren zur Herstellung  
durch Granulieren mit viel Wasser, Trocknen und  
gegebenenfalls üblichen Tablettieren und/oder Pelle-  
tieren.**

EP 0 560 092 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneimittelformulierung in Tablettenform oder granulierter oder Pelletform, enthaltend beispielsweise Thioctsäure oder Flupirtin oder Mesna in granulierter oder pelletierter Form und gegebenenfalls pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe.

Thioctsäure ( $\alpha$ -Liponsäure) ist chemisch eine 1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure. Die Erfindung bezieht sich nicht nur auf die razemische Form, sondern ebenso auf die reine (R)- beziehungsweise (S)-Thioctsäure sowie auf Gemische aus (R)- und (S)-Thioctsäure mit beliebiger Zusammensetzung. Thioctsäure ist Bestandteil des Zellstoffwechsels und wird daher in vielen Pflanzen und tierischen Organismen gefunden. Sie wirkt als eines der Coenzyme bei der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen  $\alpha$ -Ketosäuren. Thioctsäure wird seit längerer Zeit bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, so unter anderem bei Lebererkrankungen, bei Leberschädigung durch Pilzvergiftung sowie bei diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, einer mit Stoffwechselkrankungen einhergehenden Veränderung peripherer Nerven.

Die derzeit handelsüblichen thioctsäurehaltigen Tablettenzubereitungen enthalten maximal 200 mg Thioctsäure in einer Tablette zu 515 mg. Zur Erleichterung der Einnahme und zur Erhöhung der Akzeptanz beim Patienten besteht der Bedarf für höher konzentrierte Thioctsäure-Tabletten mit kleinerem Format.

Mesna ist chemisch das Natriumsalz der Mercaptoethansulfonsäure. Mesna wird als Mukolytikum und zur Verhinderung der Blasentoxizität und Nephrotoxizität bei der Therapie mit Zytostatika vom Oxazaphosphorin-Typ eingesetzt.

Neben dem Natriumsalz kann auch das in EP 198 542 beschriebene Argininsalz eingesetzt werden. Flupirtin wird als Maleat zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt. Neben dem Maleat können auch das Hydrochlorid, das Sulfat, das Mandelat sowie weitere, pharmazeutisch verträgliche Salze verwendet werden.

Die proportionale Vervielfachung der Bestandteile in der 200 mg Thioctsäure enthaltenden Tablette führt bei Wirkstoffdosierungen von mehr als 500 mg pro Tablette bereits zu Tabletten mit Einzelgewichten von mehr als 1,2 g.

Tabletten mit solch hohem Einzelgewicht sind aufgrund ihrer Größe nur schwer schluckbar und führen zu einer Verschlechterung der Akzeptanz. Es ist erforderlich, den Hilfsstoffanteil in den höher dosierten festen Arzneiformen zu reduzieren.

Nun lassen sich jedoch thioctsäurehaltige, mesnahaltige oder flupirtinhaltige Tabletten mit reduziertem Hilfsstoffanteil mit üblichen Herstellungsverfahren nicht in befriedigender Qualität herstellen.

Höhere Konzentrationen von Thioctsäure führen zu

Problemen bei der Tablettenpressung. Die Preßmassen neigen zur Anhaftung an den Preßwerkzeugen.

5 Darüberhinaus treten bei den Tabletten Risse parallel zur Oberfläche auf, bei bikonvexen Tabletten kommt es zum Absprengen der Kugelkappen (Deckeln).

10 Diese Störungen sind bedingt durch die Eigenschaften der Thioctsäure; als besonders kritisch erweist sich der niedrige Schmelzpunkt der Substanz von 60,5 °C (R, S-Thioctsäure) beziehungsweise 47 °C (R-Thioctsäure) und 46°C (S-Thioctsäure).

15 Die gleichen Probleme treten auf, wenn man versucht, hochkonzentrierte Mesna- oder Flupirtinmaleat-Tabletten herzustellen. Auch bei diesen Wirkstoffen treten Tabletterörungen wie Anhaftung und Rißbildung auf, sobald der Wirkstoffanteil in der Preßmasse mehr als 45 Gewichts% beträgt.

20 Bei der Pelletierung stehen die Anhaftung und das Verschmieren an den Pelletiergeräten im Vordergrund. Daneben zeigen mit üblichen Hilfsstoffen in üblicher Weise angefeuchtete Pelletmassen nach der Trocknung der fertigen Pellets nur ungenügende Bindung der Pellets.

25 EP-A 420 042 beschreibt die Herstellung fester Arzneiformen mit einem hohen Gehalt an Verapamil-Hydrochlorid durch Granulation mit wenig Wasser, der Gehalt an Wasser bezogen auf Verapamil-Hydrochlorid liegt zwischen 2 und 10 Gewichts%. Auch in dem obligatorischen zweiten Granulationsschnitt des Verfahrens beträgt der Gehalt an Wasser zwischen 2 und 10 Gewichts%.

30 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Formulierungen mit hohem Anteil an Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die sich einwandfrei zu Tabletten verpressen lassen. Hierzu sind die preßtechnisch ungünstigen Eigenschaften 35 beispielsweise der Thioctsäure, des Mesna oder des Flupirtins, die sich mit zunehmender Wirkstoffkonzentration immer stärker auswirken, zu neutralisieren.

40 Durch Reduktion des Anteils der Hilfsstoffe in der Tablette reduziert man gleichzeitig auch die Wahrscheinlichkeit von Unverträglichkeitsreaktionen, wie zum Beispiel auf Lactose (Deutsche Apothekerzeitung 131, 1569 (1991)).

45 Diese Aufgabe wird gelöst durch eine besonders intensive Granulation der Wirkstoffe mit hohen Mengen an Bindemittellösungen oder durch Granulation einer Wirkstoff/Bindemittel-Mischung mit großen Mengen an Wasser.

50 Neben diesen beiden Bestandteilen kann das Granulat noch gebräuchliche Tablettenhilfsstoffe wie Füll-, Spreng- und Netzmittel enthalten. Die Tablette kann neben dem Granulat noch weitere Füll-, Binde-, Spreng-, Netz-, Fließhilfsmittel,

Schmiermittel und Gegenklebemittel enthalten.

Überraschend wurde gefunden, daß durch eine intensive Durchfeuchtung der zu granulierenden Masse die technologisch ungünstigen Eigenschaften der Thioctsäure und der Wirkstoffe Mesna und Flupirtin neutralisiert werden können.

Die erfundungsgemäßen Arzneimittelformulierungen enthalten zwischen 45 Gewichts% und 100 Gewichts% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 75 Gewichts% und 100 Gewichts% und besonders bevorzugt zwischen 85 Gewichts% und 100 Gewichts% Wirkstoff. Bezogen auf die vorgelegte Feststoffmenge an Wirkstoff werden mindestens 30 Gewichts%, vorzugsweise 40 - 100 Gewichts%, insbesondere 50 - 70 Gewichts% Wasser oder wässrige Bindemittellösungen verwendet. Bisher übliche Granulationsverfahren arbeiten mit maximal 30 Gewichts% Wasser (Der Pharma-Werker, Editio Cantor, 1970, Seite 72 - 74; Hager Handbuch der pharm. Praxis, 4. Auflage 1971, Band 7 a, Seite 712) als Granulierflüssigkeit oder Lösungsmittel für die Bindemittel. Für Thioctsäure wurden bisher maximal 15 Gewichts% Wasser als Granulationsflüssigkeit verwendet.

In List, Arneiformenlehre, Stuttgart (1985), Seite 86 wird der Feuchtigkeitsgehalt der zu granulierenden Masse folgendermaßen beschrieben:

"Im allgemeinen gilt, daß eine Masse dann den richtigen Feuchtigkeitsgehalt hat, wenn sie sich beim Zusammendrücken mit der Hand zu einem Ball formen läßt und beim Verlassen der Hand nicht sofort wieder zerfällt, andererseits sich aber gut zwischen den Fingern verreiben läßt, ohne zu schmieren". In Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Weinheim (1987), Seite 158 wird der Grad der Feuchtigkeit des Granulats mit "erdfeucht" beschrieben.

Als Befeuchtungsmittel können Alkohole mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Ester aus niederen organischen Säuren und niederen organischen Alkoholen mit insgesamt bis zu 6 Kohlenstoffatomen verwendet werden, zum Beispiel, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Essigsäureethylester und besonders bevorzugt, Wasser.

Als Bindemittel können alle pharmazeutisch gebräuchlichen Bindemittel wie Cellulosederivate (zum Beispiel Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Gelatine, Stärke, Polyglycole (mittlere Molmasse 1000 - 35000 Dalton), Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäure, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat, Alginate Saccharose oder Glucose, Polysaccharide, wie zum Beispiel natürliche Gummisorten, wie zum Beispiel Gummi Arabicum, Tragant, Pektin, Guar-Gummi in Mengen von 1 - 30 Gewichts%, vorzugsweise 5 - 20 Gewichts%, insbesondere 10 - 15 Gewichts%, bezogen auf Wirkstoffe, eingesetzt

werden (Konzentration der wässrigen Bindemittellösungen 2 - 30 Gewichts% vorzugsweise 5 - 15 % Gewichts%).

5 Dabei können auch gleichzeitig verschiedene Bindemittel, zum Beispiel unterschiedliche Cellulosederivate nebeneinander, eingesetzt werden. Die Bindemittel können in die trockene Pulvermischung eingearbeitet werden oder in der Granulierflüssigkeit gelöst oder dispergiert eingebracht werden. 10 Auch die Kombination von trocken vorgelegtem und gelöstem beziehungsweise dispergiertem Bindemittel ist geeignet.

15 Die feuchte Masse wird in üblicher Weise intensiv mechanisch durchgearbeitet, um eine gleichmäßige Durchfeuchtung und Verdichtung der Masse zu erzielen. Dies geschieht beispielsweise in einem Hochleistungsgranulator. Diese Geräte besitzen einen um eine vertikale Achse laufenden Mischerarm und einen mit höherer Geschwindigkeit senkrecht oder parallel zur Mischerarmachse rotierenden Zerhacker. (Gerätebeispiele sind: Diosna-Pharmamischer, Typenreihe P, Lödige-Pflugscharmischer FM mit Messerkopf-Ausrüstung, Colette- oder Fielder-Mischer-Granulator). Die Granulation erfolgt mit maximalem Energieeintrag, das heißt der jeweils höchsten Umdrehungsgeschwindigkeit von Mischerflügel und Zerhacker und dauert je nach Granulator 5 - 20 Minuten. Die Granulatkonsistenz ist mit pastenartig` aber ohne sichtbar abgetrennte flüssige Phase, zu beschreiben. Im Gegensatz dazu werden die herkömmlichen Granulate im optimal feuchten Zustand als von schneeballartiger Konsistenz bezeichnet. Falls erforderlich, wird die feuchte Masse durch ein Passiergerät mit einer Ringmatrize (zum Beispiel Alexanderwerk-Reibschnitzler, Stephan-Granuliermaschine, Nica-Extruder) oder ein Graniersieb gegeben und dabei weiter verdichtet. Durch eine besonders hohe Verdichtung lassen sich pelletartige Produkte erzielen. Unter Pellets sind sphärische oder zylinderförmige Partikel mit einem Durchmesser von 0,1 bis etwa 5 mm zu verstehen. Solche Pellets können vor der Trocknung noch auf einer sich drehenden, geriffelten Scheibe gerundet und geglättet werden (zum Beispiel im Nica-Spheronizer).

40 Anschließend werden das Granulat oder die Pellets in der Wirbelschicht oder auf Horden in üblicher Weise getrocknet bis auf eine Endfeuchte von unter 10, vorzugsweise unter 6 Gewichts% und insbesondere unter 3 Gewichts% (bezogen auf das Feststoffgewicht). Gegebenenfalls wird die Granulierung mit mehr als 15 Gewichts% vorzugsweise 30 - 70 Gewichts%, insbesondere 40 - 50 Gewichts% Wasser oder wässriger Bindemittellösungen wiederholt, um die Verdichtung des Granulats und die Bindung innerhalb der Granulatkörper zu steigern.

45 Der Gehalt an Bindemittel beträgt 2 - 30

Gewichts%, vorzugsweise 5 - 15 Gewichts%, bezogen auf die eingesetzte Lösungsmittelmenge.

Falls erforderlich, werden das Granulat oder die Pellets mit Füll-, Binde-, Spreng-, Netz-, Fließhilfsmittel, Schmiermittel und/oder Gegenklebemittel versetzt. Als Füllmittel können beispielsweise eingesetzt werden:

Cellulose, Cellulosederivate, Saccharose, Lactose, Glucose, Fructose, Calciumphosphate, Calciumsulfate, Calciumcarbonate, Stärke, modifizierte Stärke, Zuckeralkohole wie Sorbitol oder Mannitol.

Als Bindemittel eignen sich beispielsweise Cellulosederivate (zum Beispiel Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Gelatine, Stärke, modifizierte Stärke, Polyglycole (mittlere Molmasse 1000 - 35000 Dalton), Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäure, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Alginat-Saccharose, Glucose, Polysaccharide.

Als Sprengmittel können beispielsweise eingesetzt werden: Stärke, modifizierte Stärke, Cellulose, Cellulosederivate, Alginat oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon.

Als Netzmittel sind beispielsweise einsetzbar: Natriumdioctylsulfosuccinat, Natriumlaurylsulfat, Polysorbate oder Polyoxyethylen-Stearinsäureester. Als Fließhilfsmittel eignen sich beispielsweise: Kolloidales Siliciumdioxid, Talkum oder Magnesiumstearat.

Als Schmiermittel können beispielsweise eingesetzt werden: Magnesiumstearat, Calciumstearat, D,L-Leucin, Talkum, Stearinsäure, Polyglycole (mittlere Molmasse 3000 - 35000), Fettalkohole oder Wachs.

Als Gegenklebemittel sind beispielsweise einsetzbar: Stärke, Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder D,L-Leucin.

Die so hergestellte Mischung wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt. Dabei kann es von Vorteil sein, die Preßmassentemperatur vor der Verpressung unter die Raumtemperatur abzusenken. Die Preßmassentemperatur kann 0 °C - 30 °C, vorzugsweise 5 °C - 20 °C, insbesondere 8 °C - 15 °C betragen.

Die Pellets werden entweder zu Tabletten gepräßt oder in Hartgelatinekapseln oder Beutel gefüllt.

Kennzeichnend und entscheidend für das Verfahren sind die intensive mechanische Bearbeitung und die große Menge Granulierflüssigkeit. Durch eine Vorkühlung der Preßmasse (24 Stunden bei + 8 °C) werden die Preßeigenschaften der Tablettenmasse noch verbessert.

Beispiele:

Beispiel 1

5 Granulat mit 300 mg Thioctsäure auf 318 mg Granulat

Maisstärke wird mit Wasser in üblicher Weise (List Arzneiformenlehre, Stuttgart (1985), Seite 88) zu Maisstärkekleister verarbeitet.

10 1500 g Thioctsäure werden mit 880 g eines 10 %igen wässrigen Maisstärkekleister in einem Diosna P10-Mischergranulator 10 Minuten befeuchtet (maximaler Energieeintrag: Mischer 433 U/min, Zerhacker 3000 U/min). Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite gestrichen und auf Trockenhorden ausgebreitet in einem Umlufttrockenschränk mit einer Zulufttemperatur von 40 °C bis auf eine relative Feuchte von 25 - 30 % getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben. Das Granulat kann gegebenenfalls mit einem magensaftlöslichen, magensaftpermeablen oder magensaftunlöslichen Überzug versehen und in Kapseln oder Beutel abgefüllt werden.

Beispiel 2

30 Tabletten mit 300 mg Thioctsäure auf 319 mg Tablettengewicht.

35 40 1588 g des Granulates aus Beispiel 1 werden mit 6 g Magnesiumstearat versetzt und zu bikonvexen Tabletten mit einem Gewicht von 319 mg, einem Durchmesser von 10 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm gepräßt. Die Tabletten sind glatt, glänzend und ohne Risse. Anhaftungen der Tablettenmasse an den Preßwerkzeugen sind nicht erkennbar.

45 45 Die Tabletten zerfallen innerhalb von 2 Minuten im Zerfallstester des DAB 9 (Prüfflüssigkeit: Wasser, 37 °C).

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Methoden mit einem magensaftlöslichen oder magensaftresistenten Filmüberzug versehen werden.

Beispiel 3

50 Granulat mit 300 mg Thioctsäure auf 330 mg Granulat

55 1500 g Thioctsäure werden mit 150 g Hydroxypropylcellulose gemischt. Die Mischung wird mit 900 g gereinigtem Wasser in einem Diosna P10-Mischergranulator 12 Minuten durchfeuchtet (maximaler Energieeintrag: Mischer 433 U/min, Zerhacker Stufe 3000 U/min).

Die feuchte Masse wird durch eine Granuliermaschine (Stephan KG-150P) mit einem Ringzylinder, Lochweite 2 mm, gegeben. Das feuchte Granulat wird in einem Wirbelschicht-Trockner (Glatt WSG 3/5) bei einer Zulufttemperatur von 30 - 40 °C bis auf eine relative Feuchte von 25 - 30 % getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben. Das Granulat kann in Kapseln oder Beutel abgefüllt werden.

#### Beispiel 4

Tabletten mit 300 mg Thioctsäure auf 331 mg Tablettengewicht

1650 g des Granulates aus Beispiel 3 werden mit 6 g Magnesiumstearat versetzt und zu Oblong-Tabletten mit einem Gewicht von 331 mg und den Abmessungen 13 x 6 mm, Wölbungsradius 4,5 mm gepreßt. Die Tabletten sind glatt, glänzend und ohne Risse und enthalten 300 mg Thioctsäure. Anhaftungen der Tablettenmasse an den Preßwerkzeugen sind nicht erkennbar.

Die Tabletten zerfallen innerhalb von 2 Minuten im Zerfallstester des DAB 9 (Prüfflüssigkeit: Wasser, 37 °C).

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Methoden mit einem magensaftpermeablen, magensaftlöslichen oder magensaftresistenten Filmüberzug versehen werden.

#### Beispiel 5

Granulat mit 800 mg Thioctsäure auf 825 mg Granulat

1800 g Thioctsäure werden mit 720 g einer 5 %igen Gelatinelösung in einem Diosna P10-Mischergranulator 15 Minuten gemischt (Mischer 433 U/min, Zerhacker 3000 U/min). Die feuchte Masse wird durch ein Sieb der Maschenweite 3,15 mm gestrichen und in einem Wirbelschicht-Trockner (Glatt WSG 3/5) bei einer Zulufttemperatur von 30 - 35 °C bis auf eine relative Feuchte von 30 - 35 % getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm gegeben. Anschließend wird das trockene Granulat mit 432 g einer 5 %igen Gelatinelösung in einem Diosna P10-Mischergranulator 10 Minuten gemischt (Mischer 433 U/min, Zerhacker 3000 U/min). Die feuchte Masse wird in einem Wirbelschicht-Trockner (Glatt WSG 3/5) bei einer Zulufttemperatur von 25 - 35 °C bis auf eine relative Feuchte von 30 - 35 % getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 1,25 mm gegeben. Das Granulat kann in Kapseln oder Beutel abgefüllt werden.

#### Beispiel 6

Tabletten mit 800 mg Thioctsäure auf 835 mg Tablettengewicht

5 1858 g des Granulates aus Beispiel 5 werden mit 20 g Magnesiumstearat versetzt und zu Oblong-Tabletten, Größe 18 x 8 mm, Gewicht 835 mg verpreßt. Die Tabletten sind glatt, glänzend und ohne Risse und enthalten 800 mg Thioctsäure. Anhaftungen der Tablettenmasse an den Preßwerkzeugen sind auch gegen Ende der Verpressung nicht erkennbar. Die Tabletten zerfallen innerhalb von 3 - 5 Minuten im Zerfallstester des DAB 9 (Prüfflüssigkeit: Wasser, 37 °C).

#### Vergleichsbeispiel 7

Tabletten mit 300 mg Thioctsäure auf 331 mg Tablettengewicht

20 1500 g Thioctsäure werden mit 150 g Hydroxypropylcellulose gemischt. Die Mischung wird mit 250 g gereinigtem Wasser in einem Diosna P10-Mischergranulator 3 Minuten gemischt (Mischer 215 U/min, ohne Zerhacker, anschließend 2 Minuten Mischer 215 U/min, Zerhacker 1500 U/min).

25 Die erdfeuchte Masse wird durch eine Granuliermaschine (Stephan KG-150P) mit einem Ringzylinder, Lochweite 2 mm, gegeben. Das feuchte Granulat wird in einem Wirbelschicht-Trockner (Glatt WSG 3/5) bei einer Zulufttemperatur von 30 - 40 °C bis auf eine relative Feuchte von 25 - 30 % getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und mit 6 g Magnesiumstearat homogen gemischt und auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse zu Oblong-Tabletten mit einem Gewicht von 331 mg und den Abmessungen 13 x 6 mm, Wölbungsradius 4,5 mm gepreßt. Bereits nach Pressung weniger Tabletten haften die Tabletten an den Preßwerkzeugen an, lösen sich beim Ausstoß aus der Maschine nicht vollständig von den Preßwerkzeugen ab und dekeln oder zeigen Längsrisse am Steg.

#### Beispiel 8

Beispiel für hochdosierte Flupirtin Tablette

50 1500 g Flupirtinmaleat werden mit 150 g Hydroxypropylcellulose (L-HPC LH22) gemischt. Zu dieser Pulvermischung werden 1500 g gereinigtes Wasser gegeben und in einem Intensivmischer, Diosna P 25 mit maximalen Energieeintrag 15 Minuten gemischt (Mischer 350 U/min, Zerhacker 3000 U/min). Die feuchte Masse wird 30 Minuten bei 60°C auf Horden im Umlufttrockenschrank vorgetrocknet und durch ein Sieb der Maschenweite

3,15 mm gegeben. Das Granulat wird in einem Umlufttrockenschränk bei 50°C auf eine relative Feuchte von 30 - 35 % getrocknet und durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm gegeben. Nach Zugabe von 16,5 g Magnesiumstearat zu dem gesiebten Granulat wird in einem Turbula-Mischer, T10B 2 Minuten bei 30 U/min gemischt. Die Mischung wird zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Gewicht von 143 mg verpreßt. Die Masse läßt sich problemlos und ohne Anhaftung an den Preßwerkzeugen pressen.

Die Tabletten sind glatt, schwach glänzend und ohne Risse. Sie zerfallen in weniger als einer Minute im Zerfallstestgerät des DAB9 (Prüfflüssigkeit: Wasser, 37°C).

#### Beispiel 9 für hochdosierte Mesna Tablette

Tablette mit 300 mg Mesna auf 322 mg Tabletten-Gewicht

416 g Maisstärke werden mit 2080 g Wasser in üblicher Weise zu Maisstärkekleister verarbeitet. 6000 g Mesna werden mit diesem Maisstärkekleister in einem Intensivmischer, Diosna P 25 mit maximalem Energieeintrag 12 Minuten gemischt (Mischer 350 U/min, Zerhacker 3000 U/min). Die feuchte Masse wird 10 Minuten bei 50°C auf Horden im Umlufttrockenschränk vorgetrocknet und durch ein Sieb der Maschenweite 3,15 mm gegeben. Nach weiterer achtstündiger Trocknung bei 50°C im Umlufttrockenschränk wird das Granulat durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben. Nach Zugabe von 13 g Magnesiumstearat zu dem gesiebten Granulat wird in einem Turbula-Mischer, T10B 5 Minuten bei 30 U/min gemischt. Die Mischung wird zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, Wölbungsradius 12,5 mm und einem Gewicht von 322 mg verpreßt. An den Preßwerkzeugen ist auch nach längerer Maschinenlaufzeit kein Anhaften oder Belagbildung durch die Preßmasse erkennbar. Die Tabletten sind glatt, schwach glänzend und ohne Risse. Sie zerfallen innerhalb von 5 - 7 Minuten im Zerfallstestgerät des DAB9 (Prüfflüssigkeit: Wasser, 37°C).

#### Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets enthaltend Thioctsäure ( $\alpha$ -Liponsäure), Mesna oder Flupirtinmaleat, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt mehr als 45 Gewichts% beträgt.
2. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets enthaltend Thioctsäure

( $\alpha$ -Liponsäure), Mesna oder Flupirtinmaleat, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt mehr als 75 Gewichts% beträgt.

3. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets enthaltend Thioctsäure ( $\alpha$ -Liponsäure), Mesna oder Flupirtinmaleat, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt mehr als 85 Gewichts% beträgt.
4. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets, enthaltend Thioctsäure ( $\alpha$ -Liponsäure), dadurch gekennzeichnet, daß das zur Herstellung der Tabletten erforderliche Granulat durch eine intensive Durchfeuchtung mit mehr als 30 Gewichts% Wasser, bezogen auf die eingesetzte Menge an Feststoffen, hergestellt wird.
5. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets, enthaltend Mesna, dadurch gekennzeichnet, daß das zur Herstellung der Tabletten erforderliche Granulat durch eine intensive Durchfeuchtung mit mehr als 30 Gewichts% Wasser, bezogen auf die eingesetzte Menge an Feststoffen, hergestellt wird.
6. Arzneimittelformulierung in Form von Tabletten, Granulaten oder Pellets, enthaltend Flupirtin-Maleat (Maleat des 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-amino-6-(4-fluor) -benzylaminopyridins), dadurch gekennzeichnet, daß das zur Herstellung der Tabletten erforderliche Granulat durch eine intensive Durchfeuchtung mit mehr als 30 Gewichts% Wasser, bezogen auf die eingesetzte Menge an Feststoffen, hergestellt wird.
7. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelformulierung gemäß den Ansprüchen 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat durch wiederholte Durchfeuchtung mit maximalem Energieeintrag der hierfür vorgesehenen üblichen Geräte mit mehr als 15 Gewichts% Wasser und jeweils anschließender Trocknung bei Temperaturen zwischen 20 °C und 50 °C hergestellt und gegebenenfalls weiter zu Pellets oder Tabletten mit den hierfür üblichen Methoden weiterverarbeitet wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Thioctsäure ist.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Mesna ist.

10. Verfahren gemäß Anspruch 7,  
dadurch gekennzeichnet, 5  
daß der Wirkstoff Flupirtinmaletat ist.

11. Arzneimittelformulierung in Form von Granulatkörpern oder Pellets,  
dadurch gekennzeichnet, 10  
daß der Wirkstoff oder das Gemisch aus Wirkstoff und Hilfsstoffen mit mehr als 30 Gewichts% Wasser, bezogen auf das Trocken gewicht des Feststoffs, und mit maximalem Energieeintrag einmal oder mehrmals granuliert wird. 15

12. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat oder die Pellets Thioctsäure enthalten. 20

13. Verfahren zur Herstellung von Granulat oder Pellets, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder das Gemisch aus Wirkstoffen oder das Gemisch aus Wirkstoffen und Hilfsstoffen mit mehr als 30 Gewichts% Wasser, bezogen auf die eingesetzte Menge an Feststoffen, mit den hierfür üblichen Methoden unter maximalem Energieeintrag der hierfür üblicherweise vorgesehenen Geräte granuliert oder pelletiert wird und das erhaltene Granulat oder die Pellets gegebenenfalls zu Tabletten weiterverarbeitet werden. 25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 2525

### EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 468 245 (ASTA PHARMA AG) * Ansprüche 1,5 * * Beispiel 1 * * Seite 2, Zeile 41 - Zeile 45 * * Seite 4, Zeile 39 - Zeile 42 * * Seite 5, Zeile 24 - Zeile 25 * ---	1-3,5,7, 9,13	A61K31/385 A61K31/185 A61K31/44 A61K9/16
X	EP-A-0 427 247 (ASTA PHARMA AG) * Ansprüche 1,5,9 * * Beispiel 1 * * Spalte 4, Zeile 17 - Zeile 20 * * Spalte 8, Zeile 34 - Zeile 41 * ---	1-4,8, 12-13	
X	EP-A-0 189 788 (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT) * Ansprüche 1,3 * * Beispiel 2 * * Seite 25, Zeile 35 - Seite 26, Zeile 7 * -----	1-3,6, 10,13	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)
			A61K
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 23 APRIL 1993	Prüfer VENTURA AMAT A.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder  nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes  Dokument</p>	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			